

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No 346

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

LAGASQUIÉ Euphrasie

Ancien Interné de l'Hôpital Marin de San-Salvador

Née à KICHINEFF (Roumanie) le 26 Juin 1902

Contamination syphilitique pendant la période d'incubation du chancre

Travail fait dans le service de M. le Professeur SÉZARY, à l'Hôpital S'-Louis

Président de Thèse : M. le Professeur GOUGEROT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1932

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

LAGASQUIÉ Euphrasie

Ancien Interne de l'Hôpital Marin de San-Salvador

Née à KICHINEFF (Roumanie) le 26 Juin 1902

Contamination syphilitique
pendant la période d'incubation
du chancre

Travail fait dans le service de M. le Professeur SÉZARY, à l'Hôpital St-Louis

Président de Thèse : M. le Professeur GOUGEROT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1932

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique prophédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiâtrie.
N.....	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
X.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
X.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphillographie.
VALLERY - RADOT	
(Pasteur)....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERRER....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

LEROUX Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER . . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE,

*Témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance.*

A MON MARI,

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT,
Professeur de la Clinique Dermatologique
et Syphiligraphique
de la Faculté de Médecine de Paris.
Chevalier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A NOTRE MAITRE,
MONSIEUR LE DOCTEUR SEZARY
Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris.

*Qui nous a inspiré ce travail.
Avec toute notre gratitude pour le
précieux enseignement qu'il nous
a prodigué toujours avec la plus
grande amabilité.*



A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX

CONTAMINATION SYPHILITIQUE PENDANT LA PÉRIODE D'INCUBATION DU CHANCRE

AVANT-PROPOS

Le problème de la contamination de la syphilis a été complètement élucidé en ce qui concerne les trois périodes classiques de cette maladie (primaire, secondaire et tertiaire.)

Mais il existe une phase plus ou moins longue entre la date de la contamination et l'apparition de la première manifestation clinique : le chancre. Nous aurons pour but dans ce travail, l'étude de cette période d'incubation et plus particulièrement de la possibilité de contagion à cette période.

Classiquement, ce n'est qu'à partir de l'apparition du chancre que le sujet atteint peut à son tour transmettre la syphilis.

Pourtant, depuis quelques années, il a été donné à certains auteurs d'observer des cas où de façon indiscu-

table un individu a pu transmettre la maladie pendant cette période d'incubation.

Nous appuyant sur ces observations, ainsi que sur de nombreuses expérimentations, nous allons faire une étude d'ensemble de cette période d'incubation et nous essaierons d'en dégager les conclusions prophylactiques et thérapeutiques qui peuvent en découler.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

Depuis les premières expériences de Metchnikoff et Roux, à qui revient le mérite d'avoir créé, en 1903, la syphilis expérimentale, les travaux se sont accumulés tant à l'étranger qu'en France sur cette question.

Nous allons reprendre les données, dégagées pour tout ce qui concerne la période d'incubation, et nous essaierons de voir dans quelle mesure les faits expérimentaux permettent d'expliquer les cas de contagion avant l'apparition du chancre, dont nous allons citer quelques observations.

On sait que l'étude expérimentale de la syphilis se fait presque uniquement chez le singe et chez le lapin.

C'est le singe qui est l'animal de choix. Il contracte une syphilis fort voisine de celle de l'homme et d'autant plus voisine qu'il appartient à une espèce plus évoluée.

Ce sont les antropoïdes (chimpanzés, gibbons, orangs-outans) qui sont les plus sensibles. Les singes inférieurs font une syphilis qui diffère de celle de l'homme.

Mais, pour des raisons de commodité, on expérimente souvent chez le lapin, bien que la syphilis ainsi produite soit assez différente de celle de l'homme et

que le lapin ne soit pas toujours sensible au virus prélevé chez l'homme.

Porte d'entrée

L'incubation expérimentale présente, pour ce qui nous intéresse une grosse importance car elle permet d'établir les conditions nécessaires à la contamination syphilitique.

Nombreuses sont les portes d'entrée qui peuvent être utilisées.

1° La voie cutanée, qui chez l'homme est la plus fréquemment en cause, est pratiquement chez le singe la seule utilisable expérimentalement.

Encore la contamination ne se fait-elle pas de la même manière : selon la région de l'inoculation, selon la profondeur de l'inoculation.

La nécessité d'une érosion des téguments, atteignant le derme, pour permettre l'introduction du tréponème, est une donnée actuellement classique. La contamination syphilitique expérimentale est exceptionnelle lorsque l'épiderme est intact.

D'autre part, certaines régions plus vascularisées sont plus aptes à la pullulation des tréponèmes.

C'est ce qui a fait choisir par certains expérimentateurs comme siège de l'inoculation chez le singe : l'arcade sourcillière (Metchnikoff et Roux), la région palpébrale, la lèvre supérieure ; chez le lapin : la muqueuse conjonctivale et la cornée (Salmon).

2° La voie muqueuse est moins sensible au tréponème.

De même que pour la peau il faut une solution de continuité, même minime.

3° Les voies intra-veineuses et péritonéales ont donné des résultats très discutables.

a) Des essais de culture de spirochètes dans la cavité péritonéale du singe ont permis à Levaditi et Mac Intosh d'obtenir en abondance des spirochètes, mais non d'obtenir des manifestations syphilitiques locales.

b) Quant à la voie intraveineuse elle a donné peu de résultats aux premiers expérimentateurs (Neisser, 1909).

Toutefois, on sait, qu'il existe en clinique des cas nombreux et indiscutables de contamination syphilitique par transfusion du sang.

De ces diverses voies d'introduction employées pour l'expérimentation, il résulte une donnée d'une importance capitale :

L'incapacité du tréponème à traverser la peau et les muqueuses saines : d'où l'importance dans le mécanisme de la contamination des petites lésions superficielles souvent méconnues.

Incubation

Nous définirons avec Neisser, l'incubation comme la période qui sépare la pénétration du tréponème dans l'organisme des premiers signes cliniques qui traduisent l'infection (chancre).

1° La durée de la période de l'incubation est des plus variables, tant chez les animaux que chez l'homme.

Neisser, chez le singe, donne des résultats variant de quinze à soixante-cinq jours.

Metchnikoff et Roux, sur sept cas, ont des résultats variant entre vingt-deux et trente-sept jours.

Siegel obtient des résultats analogues.

Enfin, récemment, B.-J. Jezersky, sur mille incubations de syphilis aux animaux par voies variables observe des périodes d'incubation variant de trois semaines à deux mois.

Quelles sont les causes de ces variations ?

a) Peut-on les expliquer par la réceptivité plus ou moins grande des différentes espèces ?

Certains auteurs (Metchnikoff et Roux, mai 1905), ont montré que les animaux, les plus résistants au virus, offrent l'incubation la plus courte.

b) Pour Neisser, il faut tenir compte de la quantité plus ou moins grande de virus introduit, de la nature du virus (virus humain ou virus du singe) et, enfin, de la virulence du germe.

c) Enfin, deux hypothèses ont été admises :

Dans la première, le tréponème doit d'abord traverser un cycle évolutif, analogue à celui de certains protozoaires.

Dans la seconde, la durée de la période d'incubation est due à la lenteur de la multiplication des tréponèmes dans un milieu nouveau pour eux.

La durée d'incubation devient du reste plus brève après des passages successifs et l'accoutumance du spirochète à l'espèce animale expérimentée (Exp. de Metchnikoff et Roux).

e) Enfin, certains auteurs ont pensé que les conditions extérieures pouvaient modifier la durée de l'incubation.

Mécanisme de l'Incubation

Quelles sont les modifications locales et générales, de l'organisme qui accompagnent l'inoculation de la syphilis ?

Cette question, on le conçoit, est d'importance primordiale pour l'étude de la contamination à cette période.

Histo-Pathologie

Tout d'abord, l'introduction du tréponème s'accompagne-t-elle *des modifications histologiques* avant l'apparition du chancre ?

Jamanouchi et Levaditi avaient déjà observé l'accumulation des lymphocytes autour des vaisseaux papillaires et un épaissement de l'endothélium vasculaire.

C'est seulement à partir du dixième jour qu'ils observent des réactions inflammatoires : congestion vasculaire, infiltration péri-vasculaires qui témoignent de la présence du tréponème ; ces lésions augmentent d'une manière progressive jusqu'à l'apparition d'un véritable chancre histologique.

Schumacher rapporte, en 1929, l'observation d'une expérience faite sur un lapin, auquel il a injecté sur le dos, préalablement rasé, une suspension des spirochètes.

Il observe quelques heures après l'injection une papule blanchâtre très nette.

Au bout de deux jours cette papule a disparu, ainsi que toute trace de piquêre.

Au bout de quatre semaines, il observe l'apparition du chancre.

Cette expérience montre qu'une réaction locale persistante a accompagné la pénétration du tréponème, très avant l'apparition de toute manifestation spontanée visible de l'infection syphilitique.

Deux auteurs allemands, Strempel et Annuzzi, en 1926, étudient les modifications histologiques qui accompagnent l'infection syphilitique.

Ces auteurs prélèvent un fragment riche en tréponèmes sur un testicule de lapin syphilitique, et l'implante sur la peau du scrobum du lapin sain.

Des prélèvements faits de jour en jour permettent d'étudier les réactions locales. Tout au début ils observent une infiltration leucocytaire non spécifique.

Mais bientôt ils constatent un élargissement des vaisseaux des néoformations du tissu conjonctif, une infiltration progressive de lymphocytes, ainsi que des néoformations vasculaires.

De quelle manière se fait la contamination de l'organisme ?

Déjà Neisser, en 1907, montre, que le virus introduit dans le derme ou l'épiderme persiste non seulement au point inoculé, mais s'étend rapidement dans le tissu voisin.

Cette notion découle d'expériences qui consistent à extirper à des intervalles variables le point scarifié.

Chez les six animaux chez lesquels l'excision fut faite

dix minutes, deux heures, quatre heures, 16 heures après l'opération, Neisser réussi à empêcher l'éclosion du chancre.

Mais dans une autre série de recherches il ne parvint pas à empêcher l'apparition d'une lésion primaire typique par excision pratiquée huit heures après l'inoculation. Dans certains cas le tréponème se répand dans le tissu presque immédiatement après l'inoculation.

Dans leur observation, Stempel et Annuzzi signalent que dès le deuxième jour les spirochètes se répandent dans les espaces et les vaisseaux lymphatiques ; le quatrième jour ils envahissent la lymphe et le sang. Ils semblent avoir une prédilection pour le tissu conjonctif.

Cette diffusion rapide des spirochètes dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins, est un fait intéressant à retenir.

Donc, longtemps avant l'éclosion du chancre, le virus se répand dans le torrent circulatoire et, par son intermédiaire, dans les différents organes.

Neisser, en expérimentant sur les singes, et en leur inoculant du sang d'organes provenant d'animaux, sacrifiés pendant la période d'incubation de la maladie, constate que le sang est virulent dès *le cinquième jour*.

La rate contient du virus actif quatorze jours après l'inoculation cutanée.

Deux auteurs Japonais, Kahto et Ioshtido inoculent dans le scrotum de lapins sains, du sang prélevé à des lapins syphilitiques par injections intraveineuses d'une suspension tréponémique.

Le sang prélevé chez le lapin syphilitique *cinq heures*

après cette inoculation intraveineuse provoquait chez le lapin sain un chancre typique.

Le sang prélevé vingt-quatre heures après l'inoculation ne syphilise plus le lapin.

Vingt-deux jours après l'inoculation, le sang transmettait à nouveau l'injection syphilitique.

Il existerait donc, dès le début de la contamination, un véritable stade de septicémie tréponémique, très court, il est vrai, dans le cas précédent.

Ce stade est suivi d'une période de silence clinique et biologique correspondant à l'incubation.

Quoi qu'il en soit, il ressort nettement de ces diverses expériences, que l'infection syphilitique débute au moment même de la contamination et, qu'elle se traduit d'une manière plus ou moins apparente et persistante par des modifications histologique, lymphatique et sanguine.

ETUDE CLINIQUE

Voyons d'abord quelles sont les données acquises sur la période d'incubation chez l'homme.

Classiquement, c'est une période absolument silencieuse, dont la durée est fort variable.

Les observations des cas extrêmes donnent un minimum de quinze jours et maximum de cent dix jours (Gougerot).

On admet couramment, comme durée moyenne, le chiffre de trois semaines, mais cette notion de durée moyenne est absolument schématique. Un individu, qui a eu un contact très suspect, ne doit pas être considéré par son médecin, comme absolument hors de danger après une telle durée.

Malgré la latence clinique et sérologique de cette période, depuis longtemps de nombreux auteurs admettent, qu'il est permis de penser, en se basant sur les résultats expérimentaux, que, bien avant l'apparition du chancre, la syphilis est une maladie générale et que le tréponème se répandant dans le tissu cellulaire autour du point de pénétration, passe dans les différents vaisseaux, y circulent et, de là, envahit rapidement tout

l'organisme, aussi par la voie sanguine que par la voie lymphatique.

En ce qui concerne la contamination de la syphilis au cours de cette période d'incubation, les hasards de la clinique se sont chargés d'apporter, à côté de l'expérimentation, des faits excessivement démonstratifs, et nous allons rassembler ici les observations publiées à ce sujet.

Ces observations, toutefois, sont peu nombreuses, et cela tient surtout à la difficulté où l'on se trouve, en cette matière, de recueillir des renseignements très précis de la part des malades, surtout au sujet des dates de divers contacts sexuels, qu'ils auraient pu avoir, et l'on sait l'importance de telles notions pour pouvoir dégager les conclusions pratiques qui doivent en découler.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. MILIAN : *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, février 1925.

Il s'agit d'un malade, âgé de 66 ans, qui se présente, le 6 septembre 1924, porteur d'un chancre induré de la dimension d'une pièce d'un franc, siégeant à la face interne du prépuce, du côté gauche, et ayant débuté 17 jours auparavant, soit vers le 20 août 1924. Cet homme, campagnard des environs de Paris, avait eu un rapport extra-conjugal avec la bonne d'un petit café de Caen, en fin juin et le 16 juillet.

Cet homme avait eu un rapport avec sa femme en fin juillet, le 5 août et le 15 août le dernier, c'est-à-dire 5 ou 6 jours avant l'apparition du chancre, ainsi que le malade nous l'affirme à ce moment d'une façon absolument catégorique.

Ajoutons, qu'à l'époque où cet homme vint nous consulter pour la première fois, la réaction de B. W. était négative, même avec le procédé de Desmoulières.

Inquiets sur le sort de sa femme, M. O. et moi, nous décidons d'examiner celle-ci avec soin pendant les semaines suivantes, pour surprendre si possible la contamination.

Le 13 septembre 1924, la femme examinée avec le plus grand soin ne présente aucune écorchure visible ni aux

petites ni aux grandes lèvres, ni à l'anus, ni au col de l'utérus. Mais, chose assez curieuse, il existe déjà un ganglion inguinal droit, d'un volume d'une noisette. Il est intéressant de signaler ici la présence de ce ganglion sans chancre, alors que nous sommes à la période réelle où, classiquement, le chancre peut apparaître.

C'est en effet le 14 août qu'a eu lieu le dernier rapport, c'est-à-dire un mois avant, soit la durée suffisante d'incubation du chancre. Un nouvel examen, pratiqué le 30 septembre 1924 ne montre rien de plus que le 13 septembre. Un autre examen, très soigneux, ne montre pas davantage d'accident visible le 25 octobre, et à cette date, la réaction de B. W. est négative, par le procédé classique, même avec l'antigène de Desmoulières.

La malade prit la grippe en décembre, ce qui la sous-trayait pendant quelques temps à mon examen.

C'est son médecin habituel qui découvre, au mois de janvier, une éruption de roséole et qui, faisant pratiquer dans un laboratoire de Paris l'examen du sang, obtient une sero-réaction positive.

Je l'examinai à nouveau le 27 janvier 1925 et bien que cette malade eut déjà reçu deux injections d'huile grise, elle présentait sur le corps une cinquantaine d'éléments de roséole des plus typiques.

Les ganglions inguinaux étaient allongés eu un cordon de volume d'un petit doigt.

On trouvait un ganglion epitrochléen du volume d'une noisette.

La vulve, l'anus, le col utérin étaient indemnes, le système nerveux normal.

Il est donc incontestable que cette femme avait été contaminée à la période d'incubation du chancre de son mari, six jours, il est vrai, seulement avant l'apparition de celui-ci.

OBSERVATION II

M. MILIAN : *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, février 1925.

Dans cet autre cas, la contamination n'a pas été démontrée, mais est rendue vraisemblable par l'apparition tardive d'une sero-réaction très faiblement positive.

M. Sch... se présente à moi le 10 juin 1924, avec un chancre syphilitique de la verge, âgé de 8 jours. Le tréponème est retrouvé abondant à l'ultra-microscope. La réaction de B. W. est négative avec le procédé classique, ainsi que le Hechte et le Desmoulières.

Cet homme n'a pas eu d'autres rapports extra-conjugaux que le 10 mai 1924, qui, d'après la chronologie, fut le rapport infectant.

La femme du malade a eu un rapport avec son mari le 18 mai 1924 pour la dernière fois, soit 8 jours après le contact infectant du mari, et 15 jours avant le début du chancre de celui-ci.

Cette femme, examinée le 10 juin, le jour de la première visite du mari, ne présente aucune lésion de la vulve, ni de l'aîne, mais une érosion suspecte du col où cependant il ne fut fait aucun examen ultra-microscopique. La sero-réaction de B. W. pratiquée ce jour était négative.

Cette malade fut réexaminée le 28 juillet et le 25 août 1924; elle ne présentait aucun accident visible, mais un examen du sang, pratiqué à ces deux dates, donne un Hechte négatif et un Desmoulières faiblement positif.

L'hérédité syphilitique est peut-être possible chez cette femme, qui présente une taie sur la cornée gauche, résultat d'une kératite de l'enfance et qui eut 4 frères et sœurs morts en bas âge. Pourtant, étant donné, que cette femme, étant âgée de 48 ans et comme les réactions positives persistantes de la syphilis héréditaire sont assez rares à cet âge, il est possible également de mettre cette sero-réaction sur

le compte d'une contamination fruste sans symptômes certains.

OBSERVATION III

L. PÉRIN : *Revue française de Dermatologie et Syphiligraphie*, août-septembre 1925.

M. J. A..., 37 ans, comptable, entre à l'hôpital Saint-Louis, le 13 juillet 1925, pour un accident primitif du prépuce, âgé de huit jours.

Sur la face latérale droite du prépuce existe une exulcération, régulièrement arrondie, de dimension d'une pièce de 50 centimes, sans bord, à surface lisse, rougeâtre, légèrement indurée de base. Elle s'accompagne de ganglions inguinaux bilatéraux durs, mobiles, indolents, du volume d'une noisette à une noix.

L'ultra-microscope montre 2-3 tréponèmes par champ.

La réaction de Wassermann est négative. Il n'existe pas d'adénopathie généralisée. Rien sur le reste du corps.

Le sujet n'a jamais été malade et nie tout accident de syphilis. Il est marié. Sa femme est bien portante et a accouché le 4 juin d'un enfant bien portant.

Le malade a eu deux rapports avec une femme inconnue, dans la nuit du 14 au 15 juin.

Le chancre est apparu 19 jours après cette date, soit le 3 juillet.

Dans l'intervalle, il a eu deux rapports avec sa propre femme, le 20 juin et le 25 juin. Il est très catégorique et affirme n'avoir eu aucun autre rapport avec sa femme, à partir du 25 juin.

Le malade est mis au nevarsenobensol intra-veineux : 30 centigr. le 14 juillet, 45 centigr. le 18 juillet, 60 centigr. le 22 juillet.

Le 22 juillet, le chancre est totalement cicatrisé.

La réaction de Wassermann est devenue positive. Le

malade continue le traitement à la consultation du soir.

Mme A..., 38 ans, est mise en observation. Nous la voyons pour la première fois le 17 juillet 1925. Elle ne présente aucune trace de syphilis : rien à la vulve, rien sur la peau, rien à la cavité bucale. Au speculum, on trouve un écoulement glaireux, peu abondant, de l'orifice externe du col et une érosion de la lèvre postérieure du col (métrite probable). Dans la région inguinale gauche, existe un ganglion du volume d'une noix, de consistance molle, qui, au dire de la malade, daterait de plusieurs années. Pas de ganglions ailleurs.

La réaction de Wassermann est négative.

Elle a accouché, le 4 juin 1925, d'un enfant bien portant, né à terme. L'enfant pesait à la naissance 3 kg. 260 gr.

L'enfant est bien constitué, ne présente aucune lésion syphilitique. Il est nourri au sein par la mère.

Elle a eu d'autres enfants : le premier, âgé de 11 ans, est bien portant; le second est mort à 21 mois, de congestion pulmonaire.

Elle a fait une fausse-couche spontanée à trois mois, en août 1923.

Elle confirme les renseignements donnés par son mari et n'a eu avec lui que deux rapports après son accouchement : l'un le 20 juin, l'autre le 25 juin ; aucun rapport depuis.

Le 3 août, la malade se présente dans le Service, porteuse de quatre érosions vulvaires, apparues depuis trois jours. Trois de ces érosions siègent sur la petite lèvre gauche et la quatrième sur la fourchette.

Elles sont lenticulaires, régulièrement arrondies, à surface lisse et rosée et ont tous les caractères d'accidents primitifs.

Dans les deux aines, on trouve des ganglions durs et indolents, du volume d'une noisette, distincts de l'adénopathie initiale de l'aine gauche.

L'ultra-microscope nombre 25 à 30 tréponèmes par champ.

La réaction de Wassermann est négative.

La malade est mise au traitement et elle a cessé d'allaiter son enfant.

OBSERVATION IV

M. GALLIOT : *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, février 1926.

M. M... est de tempérament polygame : il est marié et il a une maîtresse, ce qui ne l'empêcha pas d'avoir, en absence de sa femme et de sa maîtresse, pendant tout le mois de septembre, des rapports fréquents et répétés avec une troisième personne.

Le 30 septembre, il a des rapports avec sa femme ; le 2 octobre avec sa maîtresse ; il vient me voir le 5 octobre et présente depuis la veille un œdème du prépuce et une petite érosion qu'on aperçoit difficilement à la partie interne de l'extrémité du canal ; à l'expression de celui-ci, on amène une goutte de muco-pus dans lequel l'examen microscopique ne décèle pas de tréponèmes, mais de nombreux bacilles de Ducrey. Un examen répété deux jours après donne les mêmes résultats. Un autre, le 10 octobre, dénote en outre la présence de nombreux tréponèmes. La réaction de Wassermann, faite en ce moment, est négative ; le Hecht est sub-positif.

Deux jours après, la réaction de Wassermann est sub-positive et celle de Hecht est totalement positive.

Le malade est mis au traitement arsenical.

Dès le 7 octobre, nous avons examiné la maîtresse de M. M... ; elle ne présente aucune ulcération générale. La réaction de Bardet-Wassermann est négative.

On lui fait immédiatement un traitement préventif : six injections de navararsenobensol.

Nous avons vu et examiné très fréquemment depuis cette

époque cette personne et nous n'avons constaté aucun signe de syphilis ni primaire, ni secondaire.

Les réaction de B. W. ont été toujours négatives.

Nous pensons qu'actuellement, quatre mois après la date d'infection possible, notre malade est à l'abri de syphilis.

D'autre part, la femme de M. M..., que nous n'avons vu que tardivement, a été examinée par un confrère, vers le 15 octobre, et l'on n'a constaté aucune érosion suspecte. La réaction de B. W. faite à la même époque a été négative.

Or, le 29 octobre, M. M... amène sa femme, qui était en pleine éruption secondaire avec une réaction de Wassermann huit fois positive.

OBSERVATION V

M. QUEYRAT : *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, février 1926.

A propos de l'observation de M. Galliat, M. Queyrat rappelle un cas qu'il a observé en 1909 et qu'il n'avait encore jamais publié.

Quatre jours avant l'apparition d'un chancre syphilitique, son client a des rapports sexuels avec la femme d'un de ses amis, lequel est en voyage.

L'auteur examine cette femme, qui ne présente aucun symptôme suspecte et chez qui, six semaines après le contact, la réaction de Wassermann est complètement négative.

Mais, à ce moment, elle s'aperçoit qu'elle est enceinte des œuvres de son amant.

Un mois plus tard, un nouvel examen du sang est encore entièrement négatif et c'est pourquoi l'auteur n'institue pas de traitement.

Les événements lui donnent raison, puisque l'accouchement se produit à terme, d'un enfant sain qui, suivi pendant deux ans, ne présente aucun signe de syphilis héréditaire.

OBSERVATION VI

M. MALHERBE : *Annales des maladies vénériennes*, octobre 1927.

En fin juin, nous sommes consultés par M. X., pour des lésions apparues récemment sur la verge et qui l'inquiètent.

Agé de 50 ans, cet homme, très vigoureux, ayant toujours eu une vie active, plutôt bon vivant, n'a jamais été malade.

L'examen du sujet dénote un foie un peu déficient, quelques troubles gastro-intestinaux, un léger degré d'hypertension.

Les poumons, le cœur paraissent sains; les urines sont normales.

Sur la verge, lorsque le malade décalotte, nous constatons d'abord une balanite intense, avec sécrétion muco-purulente abondante. Tout le gland est rouge écarlate; la face interne du prépuce est rouge et, à gauche, il y a une ulcération superficielle, allongée, molle, qui occupe le fond d'un pli. Sur le côté gauche du gland, en avant du bord saillant qui limite le sillon balano-préputial, nous voyons une papule ayant les dimensions d'une pièce de 50 centimes, arrondie, bombée, de couleur violacée, entourée d'une zone rouge plus colorée. Elle éveille l'idée d'un chancre en cocarde. La lésion paraît un peu dure au palper. En outre, juste sur le milieu du gland, on voit une lésion recouverte d'un lambeau épidermique flottant, reste d'une vésicule herpétiforme qui vient de se déchirer.

Pas de ganglions dans les plis inguinaux.

Toutes ces lésions existent depuis huit jours exactement.

Dix jours avant leur tout premier début, et le sujet insiste fortement sur ce point, alors que les téguments de sa verge étaient absolument sains, il a eu un contact avec sa femme. Au cours de ce rapport conjugal, il s'écorce et soigne précisément à l'endroit où existe aujourd'hui la papule violacée qui retient notre attention.

Le jour même, un examen à l'ultra-microscope est pratiqué, et, dans la sérosité prélevée sur cette papule violacée, on trouve des tréponèmes.

Le diagnostic clinique est donc confirmé : il s'agit d'un chancre syphilitique.

M. X... nous dit qu'il y a exactement un mois et demi (13 mai), en voyage, à l'occasion d'une bonne fortune, il a eu un coït, et bien que ce contact n'ait été marqué d'aucun accident, il doit probablement être la source de sa syphilis actuelle.

Mais alors surgit une grave question que le patient nous pose avec angoisse, et à laquelle il nous presse de répondre.

A-t-il pu, dans son dernier rapport conjugal, si proche du début de sa maladie actuelle, contaminer sa femme ?

Evidemment, nous ne pouvons rien répondre. L'examen de Mme X... s'impose et comme elle est absente pour quelques jours, nous ne pouvons faire mieux que de conseiller d'attendre.

Le 29 juillet, nous examinons Mme X... pour la première fois. Elle dit qu'il y a un peu plus de quinze jours, en faisant sa toilette, elle constate une écorchure à la partie inférieure des lèvres.

À l'inspection, nous voyons, en effet, à la fourchette, une érosion s'étalant sur la commissure des lèvres, de couleur rouge, un peu dure, légèrement irritée et sensible à la pression.

Mais comme cette femme est en pleine période menstruelle, ce qui gêne l'examen, nous conseillons des lotions à l'eau bouillie, chaude, des poudrages à la poudre d'amidon, et de revenir dans deux ou trois jours, pour faire un prélèvement dans de bonnes conditions. On ne trouve aucune glande dans les plis inguinaux.

Trois jours après, nous revoyons Mme X... Ses règles sont terminées. Un prélèvement est pratiqué. On constate des tréponèmes.

Nous n'ajoutons que quelques brefs commentaires à cette observation intéressante.

Un premier point doit être signaler, c'est que la contagion de Mme X... semble bien avoir eu lieu pendant la période d'incubation du chancre, alors que son mari paraissait indemne.

Nous remarquons que dans ce rapport, qui fut fatale à cette malheureuse, il y eut érosion et saignement de la verge du partenaire au lieu précis où quinze jours plus tard apparaissait l'accident primaire de celui-ci.

Sans insister autrement, nous tenons cette observation pour curieuse, étant donné surtout la précision avec laquelle nous avons pu recueillir les faits.

OBSERVATION VII

A. SEZARY et Georges LÉVY : *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, novembre 1932.

M. L... a, le 2 juin 1930, pendant une absence de sa femme, un rapport sexuel extra-conjugal. C'est le seul rapport extra-conjugal qu'il ait jamais eu.

Huit jours après, soit le 10 juin, il a un rapport sexuel avec sa femme. Celle-ci s'étant absentée de nouveau jusqu'à la fin du mois, il n'a pas eu d'autres avec elle.

Le 28 juin, M. L..., qui s'observe avec soin, constate une petite érosion sur la lèvre gauche du méat. Il nous la montre.

Il s'agit d'un chancre au début, petite ulcération à peine visible, mais à base nettement indurée et accompagnée d'une légère adenopathie inguinale droite.

Le même jour, on décèle des tréponèmes typiques à l'imprégnation argentique.

Les réactions de Wassermann, de Verne, sont totalement négatives.

Nous examinons la femme du malade, le 18 juillet, et ne constatons chez elle rien d'anormal.

Il en est de même le 1^{er} août, soit quatre-vingts jours après le coït.

A ce moment, les réactions de Wassermann, de Hecht sont chez elle complètement négatives.

Nous revoyons Mme L... le 5 septembre. Nous constatons alors qu'elle présente quelques taches de roséole et une micropolyadenopathie. Pas de trace de chancre. Pas d'adénite du type primaire. Les réactions de Wassermann, de Hecht sont complètement positives.

A noter le retard de cette explosion secondaire constatée presque trois mois après l'unique coït infectant, sans qu'aucune cause de contamination ait pu être décelée ou soupçonnée.

A propos de cette observation, M. Clément Simon dit : « J'ai observé un cas analogue à celui que rapportent MM. Sezary et Georges Lévy. Mon observation tire un intérêt particulier du fait qu'elle s'est présentée dans une famille médicale. Il s'agit d'un médecin qui avait eu des rapports extra-conjugaux. N'ayant rien observé d'anormal, malgré un examen minutieux, il eut des rapports avec sa femme quatre jours avant qu'il ne constatât l'éruption de son chancre. Or, sa femme fut contaminée.

OBSERVATION VIII

M. SCHULMANN : *Société de Médecine de Paris*, février 1931.

M. Lolt..., avocat tchéco-slovaque, vient en France, l'été dernier, avec sa jeune femme, et il est, paraît-il, un mari fidèle. Durant une indisposition passagère de sa femme, il est tenté par une prostituée du Café de la Paix, avec laquelle il a des rapports.

Vingt-huit jours après cette aventure apparaît un chancre du sillon balano-préputial, où fourmillent des tréponèmes. Je le mets aussitôt au traitement arsenobismuthique.

Il a eu, huit jours avant l'éclosion du chancre, des rela-

tions avec sa femme, qui est repartie ensuite à Prague pour une semaine, et il nous demande si elle court un risque quelconque.

Nous lui affirmons l'in vraisemblance d'une contagion avant l'apparition du chancre et nous avons grand tort, car deux semaines plus tard, l'avocat imprudent nous amenait sa compagne, avec un accident primaire typique de la petite lèvre droite.

Il existe une observation de M. Louste au sujet de la contamination syphilitique pendant la période d'incubation du chancre. Nous nous excusons de ne pas la rapporter, ne l'ayant pas retrouvée.

DISCUSSION

L'étude que nous venons de faire sur la contamination syphilitique pendant la période d'incubation permet d'établir quelques données importantes mais soulève aussi d'importants problèmes de pathogénie et de prophylaxie.

Les observations cliniques précises que nous avons rapportées établissent de façon indiscutable la possibilité d'une telle contamination, possibilité que les études expérimentales faisaient déjà entrevoir.

Comment peut être réalisée cette contamination ?
En d'autres termes, comment la syphilis peut-elle passer d'un individu chez lequel elle n'a encore créé aucune de ces lésions cutanées ou muqueuses, riches en tréponèmes et qu'on considère classiquement indispensables pour réaliser la contagion, comment peut-elle passer, disons-nous, à un individu sain ?

Plusieurs théories ont été émises.

L'hypothèse d'une lésion microscopique semblerait en accord avec les expériences de Levaditi et Yamanouchi que nous avons relaté plus haut et Schulmann admet qu'il puisse y avoir toutes les formes intermé-

diaires entre le chancre nain en grain de plomb, décrit par Fournier, et le chancre virtuel, purement microscopique.

Mais les cas où l'on a pu surprendre l'apparition d'un chancre syphilitique ne semblent pas confirmer cette hypothèse.

Le plus souvent, le chancre syphilitique s'installe rapidement, alors que pendant l'incubation aucune lésion objective ne peut même laisser prévoir l'endroit où il se développera.

M. Malherbe admet volontiers la contagion par le sang. En effet, dans le cas qu'il rapporte, son malade aurait saigné (*Observ. VI*), au moment du coït, à l'endroit même où quinze jours après devait apparaître l'accident primaire. Le tréponème existerait donc dans le sang bien avant l'apparition du chancre, et à l'occasion d'une écorchure du malade en incubation, serait inoculé au partenaire.

Cette hypothèse est fort plausible, mais elle demande chez le malade en incubation la formation d'une écorchure, condition qu'on n'a pas retrouvée dans tous les cas observés.

Le sperme peut-il véhiculer les tréponèmes dès la période d'incubation comme il le fera plus tard à la période secondaire, ainsi que l'ont prouvé les expériences de Finoer et Landstemer chez les singes ?

C'est évidemment une hypothèse admissible, mais il faudrait encore démontrer l'existence des tréponèmes dans le sperme de l'homme avant l'apparition du chancre.

L'hypothèse la plus vraisemblable nous paraît être, que le tréponème pullule à l'endroit d'inoculation à dater du jour du contact, sans provoquer encore des lésions visibles et qui, à la faveur d'un traumatisme ou peut-être même spontanément, peut passer à travers les cellules épidermiques.

A quel moment de la période d'incubation la syphilis devient-elle virulente ?

Il nous semble que les probabilités de contamination sont d'autant plus grandes que l'on se trouve plus près de l'apparition du chancre. La plupart des observations que nous avons citées donnent des intervalles variant entre quatre et huit jours avant cette date.

Pourtant, dans l'observation de MM. Sezary et Georges Lévy, la contamination s'est produite dix-huit jours avant que ne survienne l'accident primaire.

Vraisemblablement, il faut donc que la pullulation du tréponème dans l'organisme où il vient de s'installer, ait atteint un certain degré, pour que le syphilitique récent soit à son tour capable de propager la maladie.

Toutefois, l'observation de Queyrat montre, que la contamination à la période d'incubation n'est pas une règle absolue.

Mais on peut faire remarquer que nombreuses sont les observations à tous les stades de la syphilis où des individus se sont tirés indemnes d'une aventure où pourtant ils s'étaient exposés au contact de lésions excessivement contagieuses.

Quelles conclusions pourrons-nous dégager de ce qui

précède au point de vue de la prophylaxie individuelle et sociale ?

Nous pouvons considérer comme un fait acquis, qu'il y a avant que n'apparaisse la moindre lésion syphilitique visible, une période de trois semaines environ, où un individu apparemment sain peut pourtant *être* déjà, si nous osons ainsi nous exprimer, un véritable porteur de germes, d'autant plus dangereux qu'il ignore son état.

C'est ainsi que dans un ménage, un des conjoints infidèle peut contaminer l'autre, alors qu'aucun accident ne peut encore lui commander de se méfier. C'est le cas qui s'est produit dans la plupart des observations citées. Il peut en être de même en ce qui concerne la transfusion du sang. Un donneur éventuel peut ignorer qu'il est en période d'incubation syphilitique : il ne présente aucun symptôme suspect, et pourtant il pourrait déjà être en pleine septicémie syphilitique, capable donc d'inoculer la maladie en donnant son sang.

Il n'existe, à notre connaissance, aucun fait précis de ce genre, mais théoriquement, cet accident est absolument possible.

Il peut encore en être ainsi avec les prostituées, et nous voyons combien peut être illusoire la garantie de sécurité, qu'elles semblent offrir par les visites médicales auxquelles elles sont régulièrement soumises.

Enfin, quelle conduite doit on tenir en présence d'un sujet qui apprend qu'il a été en contact avec une personne en période d'incubation syphilitique ? Y a-t-il lieu d'instituer chez lui une thérapeutique préventive ?

Le problème est le même qu'aux autres périodes de

la syphilis, et nous renvoyons à ce sujet, aux nombreux travaux qui ont été publiés sur la question.

Il semble toutefois, qu'actuellement la majorité des auteurs aient renoncé au traitement préventif de la syphilis à suite d'observations où la mise en œuvre d'une telle thérapeutique n'a pas empêché l'évolution de syphilis décapitées. Nous n'en donnerons comme exemple, que cette observation de MM. P.-L. Balisa et R. Balisa, de Buenos-Ayres, dans laquelle un étudiant en médecine après une nuit de rapports avec une nouvelle conquête, s'aperçoit au réveil que celle-ci présente une éruption généralisée de syphilides papuleuses typiques.

Le jour même, après une application banale de pommade au calomel, il se fait injecter 0,15 de Navar, puis, le surlendemain, une ampoule d'huile grise en même temps que 0,30 de Navar. Tout ceci n'empêche pas l'apparition, six mois plus tard, de syphilides papulo-érosives du gland et de la verge avec Wassermann positif.

Nous rappellerons également l'observation de MM. Pénard, P. Vernier et M. le Corbillon, dans laquelle un individu chez qui à la suite d'une série de douze injections de Quimby (administrées pour des accidents nerveux d'origine indéterminée) apparaît néanmoins un chancre syphilitique au niveau du filet.

Les injections faites pendant l'incubation de cette syphilis acquise n'ont donc pas empêché l'évolution du chancre.

Sans prendre parti dans la controverse du traitement

préventif de la syphilis, nous croyons que dans le cas d'un individu qui vient d'avoir des rapports sexuels avec un sujet en période d'incubation syphilitique, il faut lui laisser le bénéfice du doute. La contamination ne se fait pas toujours. Il serait préférable de surveiller attentivement un tel patient, afin d'être prêt, dès l'apparition du chancre, à pratiquer un traitement d'attaque intensif qui, grâce à sa précocité, lui offrira les plus grandes possibilités de guérison.

Si aucune lésion n'apparaît, on ne l'en soumettra pas moins au contrôle régulier des réactions sérologiques pratiquées de quinzaine en quinzaine à partir du quarantième jour qui suit le contact suspect.

CONCLUSION

1° La contamination au cours de l'incubation syphilitique est une possibilité démontrée par les faits ;

2° Cette contamination n'est pas une règle absolue ;

3° Elle a d'autant plus de chances de se produire, qu'elle a pu se faire plus près de la date d'apparition du chancre ;

4° La connaissance de ces notions implique diverses règles de prophylaxie individuelle et sociale.

Vu :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu Bon à imprimer

Le Président de Thèse,

GOUGEROT.

Vu et PERMIS d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- P. L. BALISA et R. BALISA. — Un cas de syphilis d'emblée après une tentative de traitement prophylactique. *La Semana Medica*. Buenos-Ayres, n° 52, 1927.
- BARTHELEMY. — Un cas d'incubation Σ accouchem. *Ann. des mal. vénér.*, n° 9, sept. 1922.
- BLUM et BOYER. — Quelques considérations sur la prophylaxie de la syphilis. Légitimité du traitement préventif. Conduite à tenir. *Bulletin Médical*, Paris, 1927, n° 39, p. 1.063.
- LOUIS BRIN et PIERRE LEGRAIN. — Le traitement préventif de la syphilis. *Monde Médical*, 1928, p. 683.
- GALLIOT. — Contagion syphilitique avant l'éclosion du chancre. Effet du traitement préventif. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 11 févr. 1926, p. 111.
- GOUGEROT. — Sur le traitement prophylactique de la syphilis. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 10 oct. 1927, p. 831.
- GOUGEROT. — Echec des traitements arsenicaux prophylactiques. Moyen d'y remédier. *Bulletin Médical*, Paris, 1928, n° 55, p. 1.417.
- JEANSELME et SEZARY. — *Précis de Syphiligraphie*. J.-B. Bailière, 1925.
- KATO et YOSHIDA. — Recherche des tréponèmes dans le sang des lapins après inoculation intra-veineuse. *Lues*, tome V, n° 1, juin 1930, p. 3.

- KOLLE et EWERS. — Sur la rapidité de pénétration du tréponème de l'endroit infecté aux ganglions régionaux. *Deutsche Medic. Wochenschrift*, 25 juin 1926, p. 1.075.
- P. LÉPINE. — Infection syphilitique inapparente de la souris. *Soc. de Biologie*, 29 juin 1929, p. 777.
- LEVADITI et MANONCLIAN. — *Compte rendu de la Soc. de Biologie*, 1908, T. LIX, p. 527.
- LEVADITI et YAMANOUCHE. — *Compte rendu de la Soc. de Biologie*, 1908, T. LXIV, pp. 50 et 73.
- LEVADITI et ROCHER. — *La Σ Expérimentation, Microbiologie, Diagnostic*. Masson, 1909.
- LÉVY, BING et P. LAFONT. — *La syphilis expérimentale*. Doin, 1911.
- LÉVY, BING et GERBAN. — La durée d'incubation du chancre syphilitique. *La Médecine*, nov. 1924, p. 150.
- H. MALHERBE. — Contamination Σ pendant la période d'incubation du chancre. *Annales des maladies vénériennes*, oct. 1927, p. 731.
- MILIAN. — La contamination syphilitique pendant la période d'incubation du chancre. *Revue française de Derm. et Vén.*, avril 1925, p. 245.
- MILIAN. — Le traitement préventif. *Pratique Médicale Française*, 1^{er} oct. 1927, p. 451.
- MILIAN. — Traitement préventif de la syphilis. *La Semaine des Hôpitaux*, 15 févr. 1929, p. 73.
- MILIAN. — Syphilis sans chancre. *Paris-Médical*, 26 avr. 1930, p. 375.
- NEISSER. — *Syphilis expérimentale*, 1907.
- L. PÉRIN. — Contagion de la Σ pendant la période d'invasion du chancre. *Revue Fr. Dermat. et Syph.*, 1925, p. 466.
- M. PINARD, P. VERNIER et M^{lle} CORBILLON. — Apparition d'un chancre Σ chez un malade traité par le bismuth avant la contamination et pendant l'incubation. *Bulletin de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, 8 nov. 1927, p. 745.

- M. PINARD, VERNIER et M^{lle} ABRICOSOF. — Contamination Σ au cours d'une série de novarsenobenzol n'ayant pas atteint les grosses doses. *Soc. Fr. de Derm. et Syphil.*, séance du 16 mai 1929.
- SCHULMANN. — La contamination syphilitique avant le chancre. *Société de Médecine de Paris*, séance du 28 février 1931.
- SCHUMACHER. — Production de chancres Σ expérimentaux sur la peau du dos du lapin et du cobaye. *Dermatologische Wochenschrift*, T. LXXX, n^{os} 32 et 33, août 1929.
- A. SEZARY et Georges LÉVY. — Contamination syphilitique pendant la période d'incubation du chancre.
- A. SEZARY. — La septicémie syphilitique. *La Pratique Médicale Française*, août 1930, p. 355.
- SPILLMANN. — Traitement avant l'apparition du chancre. *La Médecine*, novembre 1922.
- SPILLMANN et WEISS. — Traitement préventif antisypilitique et chancre retardé. *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, 10 janv. 1929, p. 44.
- STREMPER et ANNUZZI. — Histobiologie de la première incubation de la Σ du lapin. Recherches expérimentales. *Dermatologische Zeitschrift*, 1926, t. XLVI, p. 207.
- VALVERDE BELMIRO. — Notes sur l'incubation prolongée du chancre syphilitique. *Annales Maladies Vénériennes*, septembre 1927, p. 678.
- YAMAOTO. — Influence de la température ambiante sur la syphilis expérimentale du lapin. *Acta Dermatologica*, septembre 1928.
- B. J. YEZERSKY. — Matériaux pour la pathologie de la syphilis expérimentale des lapins (incubation). *Annales des Maladies Vénériennes*, juin 1929. *Venerologia i Dermatologia*, juin 1929, p. 64.

